

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Erlangen
Direktor: Prof.Dr. F. Heim

UNTERSUCHUNGEN ZENTRAL ERREGENDER UND HEMMENDER PHARMAKA
EINZELN UND IN KOMBINATION AUF MOTILITÄT, SAUERSTOFFVER-
BRAUCH UND KÖRPERTEMPERATUR WEISSER MÄUSE.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich - Alexander - Universität
zu
Erlangen

Vorgelegt von
Adolf T ä u b e r
aus Selb / Oberfranken

1960



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Erlangen
Direktor: Prof.Dr. F. Heim

UNTERSUCHUNGEN ZENTRAL ERREGENDER UND HEMMENDER PHARMAKA
EINZELN UND IN KOMBINATION AUF MOTILITÄT, SAUERSTOFFVER-
BRAUCH UND KÖRPERTEMPERATUR WEISSER MÄUSE.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich - Alexander - Universität
zu
Erlangen

Vorgelegt von
Adolf T ä u b e r
aus Selb / Oberfranken

1960

7542 / 61



Dekan: Prof. Dr. F. Heim

Referent: Prof. Dr. F. Heim

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Juli 1960

Meinen Eltern und
Gertraud Dietrich
gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Methode	4
Versuchsreihe I	6
Versuchsreihe II	9
Versuchsreihe III	11
Versuchsreihe IV	12
Zusammenfassung	13
Abbildungen 1 - 11	15
Literaturverzeichnis	26
Lebenslauf	28

E i n l e i t u n g

In dieser Arbeit wurden mehrere auf das Zentralnervensystem erregend oder depressiv wirkende Pharmaca einzeln und in Kombination hinsichtlich ihres Einflusses auf Motilität, Sauerstoffverbrauch und Körpertemperatur weißer Mäuse untersucht. Die unter der Einwirkung der untersuchten Substanzen aufgetretenen Änderungen in Motilität, Atemvolumen und Rektaltemperatur der Versuchstiere dienten als Gradmesser für den jeweiligen Erregungszustand des Zentralnervensystems. Die genannten Funktionen können als Kriterien der Erregbarkeit des ZNS angesehen werden, weil sie entweder, wie Bewegungsdrang und Körpertemperatur, direkt vom ZNS her gesteuert werden oder, wie das Atemvolumen, mittelbar von Änderungen zentral gesteuerter Funktionen abhängen. Aus diesen Gründen haben wir in unseren folgenden Versuchen diese drei Größen - Motilität, Sauerstoffverbrauch und Rektaltemperatur - unter der Einwirkung verschiedener Pharmaka untersucht und gemessen. Ihre Mittelwerte aus mehreren Einzelversuchen wurden dann graphisch in den beigegeführten Abbildungen dargestellt.

Da weiße Mäuse auf Stoffe, die das ZNS erregen oder hemmen, mit einer Änderung ihrer spontanen Motilität reagieren, läßt sich die Wirkung derartiger Substanzen quantitativ einfach bestimmen. Wie die folgenden Versuche zeigen werden, steigt der Bewegungsdrang der Versuchstiere nach Verabreichung schon kleiner Morphin- oder Pervitinmengen, bzw. in einer niedrigen Ätheratmosphäre auf das Vielfache ihrer normalen Bewegung an. Der normale Laufdrang jedoch ist sehr gering, so daß man den Einfluß zentral dämpfender Pharmaka auf die Motilität der weißen Maus besser dann bestimmen kann, wenn man gleichzeitig oder nach einiger Zeit zentral erregende Stoffe den Tieren injiziert. Dabei kann dann auch die gegensätzliche Wirkung von zentral erregenden und hemmenden Substanzen beobachtet und näher bestimmt werden.

In den letzten Jahren sind mehrere chemische Substanzen gefunden und therapeutisch eingesetzt worden, die eine spezifisch sedative Wirkung besitzen und auf bestimmte Funktionen des Zentralnervensystem einen depressiven Einfluß ausüben. Solche Verbindungen werden im Angelsächsischen Sprachgebrauch als "transquilizer" bezeichnet. Zu diesen gehört das in unseren Versuchen verwendete *R e s e r p i n*, ein Alkaloid aus *Rauwolfia serpentina*.

Reserpin ist das pharmakologisch und klinisch wichtigste Rauwolfiaalkaloid; im Vordergrund steht die Wirkung auf das ZNS, wozu die sedativ-hypnotische Wirkung, die Senkung der Körpertemperatur, der Atmungsgröße und der Herzfrequenz sowie - als die therapeutisch wichtigste Eigenschaft - eine zentral bedingte Senkung des Blutdrucks gehören.

Die sedativ-hypnotische Wirkung soll in einer Abnahme der Erregbarkeit bestimmter Koordinationszentren des cortico-diencephalen Systems bestehen und zwar soll die Ansprechbarkeit dieser Zentren gegenüber Impulsen, die aus dem Bereiche des aktivierenden reticulären Systems in diesem Gebiete einstrahlen, herabgesetzt werden. Die selektive Blockierung der im kaudalen Teil des Hypothalamus gelegenen Sympathikuszentren durch das Reserpin führt zu einer Abnahme des (zentralen) Sympathicotonus und so zu einer relativen, sekundären Vagotonie. Daneben kommen jedoch auch periphere Ursachen für diese Wirkung in Betracht, und zwar soll Reserpin einen Überträgerstoffmangel in den sympathischen Nervenenden und eine Erschöpfung des Noradrenalin- und Adrenalingehaltes des Nebennierenmarkes verursachen.

Eine umfassende Darstellung der Chemie und Pharmakologie des Reserpin findet sich in den Pharmacological Reviews, Vol. 8 (B e i n , a.a.O.).

Mit dem *N - A l l y l n o r m o r p h i n* wurde ein Stoff entdeckt, der Wirkungen des Morphins auf das Zentralnerven-

system zum größten Teil aufzuheben vermag, obwohl es selbst noch mehrere morphinähnliche Eigenschaften am ZNS besitzt.

Da Morphin und N-Allylnormorphin chemisch nahe verwandt sind, wird der Antagonismus zwischen beiden Stoffen mit einer kompetitiven Hemmung erklärt; man nimmt an, daß sie um die Bindung an ein- und demselben Rezeptor konkurrieren, wobei Morphin durch das N-Allylnormorphin verdrängt werden soll.

Eine kritische Darstellung des Wirkungsmechanismus und der pharmakologischen Eigenschaften des N-Allylnormorphin findet sich in den Pharmacological Reviews, Vol. 8 (W o o d s , a.a.O.)

Als zentral erregende Pharmaka wurden das Morphin, das Pervitin (=1-Phenyl-2-methylaminopropanol-HCl) und Äther in exzitierender Konzentration einzeln und in Kombination mit dem oben erwähnten Reserpin untersucht.

M e t h o d e

Für die bei einer konstanten Raumtemperatur von 24°C durchgeführten Versuche dienten weiße Mäuse als Versuchstiere. Diese erhielten Standardkost und wurden durchschnittlich alle acht Tage für die Versuche verwendet. Für die Versuchsdauer von 3 bzw. 5 Stunden kamen die Tiere einzeln in einen aus Glas bestehenden Exsiccator (Rauminhalt 2,5 Liter), der an drei in gleichem Abstand voneinander entfernten Spiralfedern beweglich aufgehängt war.

Zur Bestimmung der M o t i l i t ä t war der Exsiccator über ein Hebelsystem mit einem Kymographion verbunden, auf dem die aus den Laufbewegungen der Tiere resultierenden Ausschläge, durch deren Gewichtsverlagerungen beim Umlaufen bedingt, registriert werden konnten. Innerhalb des Stoffwechselgefäßes konnten sich die Mäuse nur entlang der Außenwand bewegen und zwar in einem kreisförmigen Gang, der 40 cm lang und 5 cm breit war. Demnach bedeutet ein maximaler Zeigerausschlag einen halben (=20 cm) und zusammen mit der Rückkehr des Zeigers zum Ausgangspunkt einen ganzen Umlauf (= 40 cm).

Störende und fehlerhafte Nachschwankungen konnten wegen des durch den großen Gewichtsunterschied zwischen Versuchstier (20-30g) und Exsiccator (2000 g) stark gedämpften Meßsystems nicht auftreten.

Zur Messung des S a u e r s t o f f v e r b r a u c h e s war der Exsiccator mit einem Spirometer und dieses über einen Zeiger mit dem Kymographion verbunden. Auf diese Weise konnten Motilität und Sauerstoffverbrauch der Tiere gleichzeitig registriert und dann gemessen werden.

Im Fuße des Stoffwechselgerätes befand sich CaCl_2 zur Absorption des Atmungswassers und in seinem Mittelraum ein Draht-

gestellt, das zur Absorption der Kohlensäure mit feinkörnigem Natronkalk beschickt war.

Die K ö r p e r t e m p e r a t u r der Versuchstiere wurde rektal mittels Thermoelement und Saitengalvanometer in einer gesonderten Versuchsreihe gemessen.

Es wurden durchschnittlich 20 Einzelversuche durchgeführt, deren Mittelwerte die Kurven in den beigefügten Abbildungen ergeben haben. Ein Teil der Versuchsergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Signifikanz geprüft; es wurde dabei nur ein Wert, und zwar der vom Leerwert am stärksten abweichende Mittelwert nach p errechnet. Signifikanz besteht, wenn p gleich oder kleiner ist als 0,05.

Die untersuchten Pharmaka wurden subkutan injiziert.

V e r s u c h s r e i h e I

Nachdem sich das N-Allylnormorphin beim Warmblüter und auch beim Menschen als Antagonist des Morphins und morphinähnlicher Substanzen erwiesen hat, wurde der Einfluß des N-Allylnormorphins in Dosen von 0,1 $\mu\text{g/g}$, 0,5 $\mu\text{g/g}$, 1 $\mu\text{g/g}$ und 5 $\mu\text{g/g}$ Körpergewicht auf Motilität, Sauerstoffverbrauch und Körpertemperatur weißer Mäuse untersucht. Gleichzeitig wurde der Einfluß dieser Konzentrationen auf die durch die Wirkung von 15 $\mu\text{g/g}$ Morphin hervorgerufenen Änderungen in Motilität, Sauerstoffverbrauch und Körpertemperatur der Tiere bestimmt.

Wie aus Abb. 1 hervorgeht, wird die Motilität weißer Mäuse durch die genannten N-Allylnormorphin-Mengen innerhalb einer Zeit von 3 Stunden maximal etwa auf das Doppelte erhöht. Dagegen steigern 15 $\mu\text{g/g}$ Morphin allein den Bewegungstrieb derselben Tiere maximal bis auf das 16-fache der Norm. Bei gleichzeitiger Verabreichung von 15 $\mu\text{g/g}$ Morphin und N-Allylnormorphin in den erwähnten steigenden Konzentrationen wird die motilitätssteigernde Wirkung des Morphins durch die beigelegte N-Allylnormorphin-Menge herabgesetzt; dabei heben 5 $\mu\text{g/g}$ N-Allylnormorphin die Morphinwirkung vollständig auf.

Der Sauerstoffverbrauch der Mäuse wird durch N-Allylnormorphin-Mengen von 0,1 $\mu\text{g/g}$ und 0,5 $\mu\text{g/g}$ unter die Norm gesenkt. 1 $\mu\text{g/g}$ sind ohne Einfluß und 5 $\mu\text{g/g}$ steigern den Sauerstoffverbrauch über die Leerwerte (Abb. 2).

15 $\mu\text{g/g}$ Morphin erniedrigen in der ersten Stunde die Sauerstoffaufnahme der Tiere, in der zweiten und dritten Stunde jedoch liegt diese über dem Leerwert.

Wird Morphin mit N-Allylnormorphin kombiniert verabreicht, so ist die Sauerstoffabnahme der ersten Stunde gegenüber

Morphin allein bei 5 $\mu\text{g/g}$ und 0,5 $\mu\text{g/g}$ N-Allylnormorphin geringer; ebenso wird durch 1 $\mu\text{g/g}$ und 0,1 $\mu\text{g/g}$ N-Allylnormorphin die Verbindung mit 15 $\mu\text{g/g}$ Morphin die Sauerstoffzunahme, die unter Morphin allein beobachtet wurde, etwas herabgesetzt. Die in der dritten Stunde zu beobachtende geringfügige Zunahme des Sauerstoffverbrauchs über den Leerwert wird durch N-Allylnormorphin weitgehend unterdrückt (vgl. Abb. 2).

In Abb. 3 wird der Einfluß von 15 $\mu\text{g/g}$ Morphin allein, von 5 $\mu\text{g/g}$, 1 $\mu\text{g/g}$, 0,5 $\mu\text{g/g}$ und 0,1 $\mu\text{g/g}$ N-Allylnormorphin und die Wirkung der kombinierten Verabreichung dieser Dosen auf die Körpertemperatur der Versuchstiere graphisch dargestellt.

Die rektal gemessene Körpertemperatur wird durch 15 $\mu\text{g/g}$ Morphin in der ersten Stunde nach Verabreichung von 37° C auf 33,6° C gesenkt und steigt in den folgenden drei Stunden wieder in die Nähe des Normalwertes an. N-Allylnormorphin verändert in den verwendeten Dosen die Körpertemperatur nicht. Dennoch vermag es aber, in Verbindung mit Morphin verabreicht, entsprechend der zunehmenden N-Allylnormorphin-Dosis, den starken temperatursenkenden Effekt des Morphins abzuschwächen und in höheren Dosen fast vollständig aufzuheben.

Zusammenfassend ergibt sich aus den oben beschriebenen Versuchen, daß 15 $\mu\text{g/g}$ Morphin bei weißen Mäusen die Motilität stark erhöhen, die Körpertemperatur senken und den Sauerstoffverbrauch in der ersten Stunde erniedrigen und in den beiden nächsten Stunden geringfügig erhöhen. N-Allylnormorphin hingegen erzeugt im Dosisbereich von 0,1 $\mu\text{g/g}$ bis 5 $\mu\text{g/g}$ nur eine geringe Motilitätssteigerung im Vergleich mit Morphin-, ist in diesen Konzentrationen ohne Einfluß auf die Körpertemperatur der Versuchstiere, zeigt in niedrigen Dosen von 0,1 $\mu\text{g/g}$ und 0,5 $\mu\text{g/g}$ eine geringe, den Sauerstoffverbrauch senkende Wirkung und in einer Dosis

von 5 $\mu\text{g/g}$ einen sauerstoffsteigernden Effekt. Die durch Morphin hervorgerufene Steigerung der Motilität wird durch N-Allylmorphin bei gleichzeitiger Verabreichung, den steigenden Konzentrationen entsprechend, vermindert. Ebenso ist die Wirkung des N-Allylnormorphins auf den temperatursenkenden Effekt proportional der verabreichten Dosis.

Auf die durch Morphin hervorgerufene Änderung im Sauerstoffverbrauch wirkt das N-Allylnormorphin nivellierend.

Aus den Beobachtungen, daß N-Allylnormorphin - in den angewendeten Mengen - welches selbst ohne wesentlichen Einfluß auf Motilität und Körpertemperatur der Versuchstiere ist, die motilitätssteigernde und die temperatursenkende Wirkung des Morphins antagonistisch beeinflusst, kann wohl der Schluß gezogen werden, daß der hemmenden Wirkung des N-Allylnormorphins auf die des Morphins ein kompetitiver Antagonismus zugrunde liegt.

V e r s u c h s r e i h e II

Nachdem bereits von O t t (Inaugural-Dissertation, siehe Literaturverzeichnis) der Einfluß von Reserpin in einer Dosierung zwischen $1 \mu\text{g/g}$ und $10 \mu\text{g/g}$ auf die durch $15 \mu\text{g/g}$ Morphin hervorgerufenen Änderungen in Motilität, Sauerstoffverbrauch und Körpertemperatur weißer Mäuse untersucht worden ist, haben wir hierzu ergänzend die Wirkung geringerer Reserpinmengen, und zwar von $0,25 \mu\text{g/g}$ und $0,5 \mu\text{g/g}$ auf die durch $15 \mu\text{g/g}$ Morphin bewirkten Veränderungen der genannten Funktionen an weißen Mäusen bestimmt. Dabei wurde das Reserpin 1 Stunde vorher verabreicht.

Wie aus Abb. 4 ersichtlich ist, haben die genannten Dosen Reserpin nur einen geringen Einfluß auf den Bewegungsdrang der Tiere, vermögen aber die durch Morphin erzeugte Motilitätssteigerung in hohem Maße zu mindern.

Abb. 5 zeigt den Sauerstoffverbrauch der Versuchstiere. Dieser wird durch die verwendeten Mengen, ebenso wie durch höhere Dosen, über die Versuchszeit von 5 Stunden gesenkt; in Verbindung mit Morphin verabreicht wird deshalb auch die in der dritten bis fünften Stunde zu beobachtende Zunahme des Sauerstoffverbrauches vollständig verhindert.

Durch $0,25 \mu\text{g/g}$ und $0,5 \mu\text{g/g}$ Reserpin wird die Körpertemperatur der Versuchstiere, wie in Abb. 6 zu sehen ist, nachhaltig gesenkt. Nach Morphin sinkt diese zwar in der ersten Stunde stark ab, erreicht jedoch nach 5 Stunden wieder den Ausgangswert. Diese reversible Änderung der Körpertemperatur durch Morphin wird durch Reserpin, das eine Stunde vorher injiziert wurde, vollständig unterdrückt.

Aus diesen Versuchsergebnissen lassen sich folgende Schlüsse ziehen: die starke zentral depressive Wirkung des Reserpins auf die psychomotorischen und Wärmeregulationszentren und

damit auf den Sauerstoffverbrauch weißer Mäuse bewirkt, daß in Gegenwart von Reserpin die durch Morphin hervorgerufene Steigerung der Motilität und des Sauerstoffverbrauches unterdrückt und die nach primärem Temperaturabfall reversible Zunahme der Körpertemperatur unter Morphin fast vollständig verhindert wird.

V e r s u c h s r e i h e III

Neben dem für weiße Mäuse exzitierend und motilitätssteigernd wirkenden Morphin wurde in dieser Versuchsreihe Äther in zentral erregender Konzentration (3 Vol.%) hinsichtlich seines Einflusses auf Motilität und Sauerstoffverbrauch weißer Mäuse untersucht und anschließend der Einfluß des Reserpin in Dosen von $0,25 \mu\text{g/g}$ und $0,5 \mu\text{g/g}$ auf diese Ätherexzitation bestimmt.

Dabei ergab sich, wie aus Abb. 7 hervorgeht, daß $0,25 \mu\text{g/g}$ Reserpin die motilitätssteigernde Wirkung des Äthers nur geringfügig zu beeinflussen vermochte, während durch $0,5 \mu\text{g/g}$ Reserpin zumindest von der zweiten Stunde ab die Steigerung des Bewegungsdranges der Mäuse durch Äther vollständig unterdrückt wurde.

Die den Sauerstoffverbrauch steigernde Wirkung des Äthers hingegen wird bereits durch $0,25 \mu\text{g/g}$ Reserpin total aufgehoben (Abb.8). Die mit $0,5 \mu\text{g/g}$ Reserpin vorbehandelten es wurde 1 Stunde vorher verabreicht) und der Ätherexzitation ausgesetzten Versuchstiere zeigen von der zweiten Stunde ab eine noch unter der durch Reserpin allein erzeugten Atmungseinschränkung liegende Abnahme des Sauerstoffverbrauchs. Hier scheint also die O_2 -Verbrauch senkende Wirkung des Reserpin durch Äther noch zusätzlich verstärkt zu werden.

Zusammenfassend ergibt sich, daß die Steigerung der Motilität und des Sauerstoffverbrauchs durch exzitierende Ätherkonzentrationen von Reserpin in einer Dosierung von $0,25 \mu\text{g/g}$ und $0,5 \mu\text{g/g}$ antagonistisch beeinflusst wird; dabei wird die durch Äther erzeugte Zunahme des Bewegungstriebes der Tiere durch $0,25 \mu\text{g/g}$ Reserpin noch nicht so stark beeinflusst wie die des Sauerstoffverbrauchs.

V e r s u c h s r e i h e I V

Nachdem der Einfluß des Reserpins auf die zentral erregende Wirkung des Morphins und Äthers bestimmt wurde, haben wir zum Schluß die Beeinflussung des, das Zentralnervensystem erregende Pervitin durch Reserpin untersucht. Hierbei wurde das Reserpin 6 Stunden vorher verabreicht.

Es mußte eine Konzentration von 1 $\mu\text{g/g}$ Reserpin angewendet werden, um eine Senkung des Sauerstoffverbrauches zu erzielen. Diese Dosis hemmt die motilitätssteigernde Wirkung des Pervitins nur schwach, (vgl. Abb. 9), führt aber, wie Abb. 10 aufzeigt, zu einer sehr starken Senkung des Sauerstoffverbrauches unter die Norm; diese Abnahme wird durch 2 $\mu\text{g/g}$ Pervitin zu einem sehr großen Teil wieder aufgehoben. Dasselbe gilt für die Temperatursenkung nach 1 $\mu\text{g/g}$ Reserpin (Abb. 11).

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß das Pervitin unter den drei untersuchten Stoffen den stärksten antagonistischen Einfluß auf die durch Reserpin hervorgerufenen Änderungen in Motilität, Atmung und Körpertemperatur weißer Mäuse auszuüben vermag; daß Pervitin ein wirksames Antidot gegen Reserpin darstellt, ergibt sich auch aus der Beobachtung, daß sich die motilitätssteigernde Wirkung von Morphin und Äther durch Reserpin in einer Dosierung von 0,25 $\mu\text{g/g}$ und 0,5 $\mu\text{g/g}$ weitgehend unterdrücken läßt, während gegenüber einer etwa gleichstarken Zunahme der Motilität durch 2 $\mu\text{g/g}$ Pervitin die angeführten Reserpinmengen unwirksam blieben und selbst 1 $\mu\text{g/g}$ Reserpin nur eine verhältnismäßig schwache Wirkung ausübte.

Z u s a m m e n f a s s u n g

An weißen Mäusen wurde der Einfluß von Reserpin, N-Allylnormorphin, Morphin, Äther und Pervitin einzeln und in den Kombinationen Morphin- N-Allylnormorphin, Morphin - Reserpin, Äther - Reserpin und Pervitin - Reserpin in verschiedenen Konzentrationen hinsichtlich Motilität, Sauerstoffverbrauch und Körpertemperatur der Tiere untersucht. Diese drei Funktionen können als Kriterien der Erregbarkeit des Zentralnervensystems angesehen werden, weil sie entweder, wie Motilität und Körpertemperatur, direkt vom ZNS gesteuert werden, oder wie die Höhe des Sauerstoffverbrauches, mittelbar von den Änderungen zentral gesteuerter Funktionen abhängen. Versuchsreihe I hat ergeben, daß N-Allylnormorphin in den angewendeten Dosen von $0,1 \mu\text{g/g}$ bis $5 \mu\text{g/g}$ eine sehr geringe Steigerung des Bewegungstriebes bewirkt und keinen Einfluß auf die Körpertemperatur weißer Mäuse ausübt; der Sauerstoffverbrauch der Tiere wird durch geringe Dosen dieser Substanz gesenkt, durch höhere leicht angehoben. Die starke Motilitätszunahme durch Morphin wird durch N-Allylnormorphin proportional der verabreichten Dosis abgeschwächt, bzw. aufgehoben. Das gleiche gilt für die temperatursenkende Wirkung des Morphins bei gleichzeitiger Applikation von N-Allylnormorphin. Die Änderung der Sauerstoffaufnahme durch Morphin erfährt durch N-Allylnormorphin eine Angleichung an die normale Atmungsgröße.

Bei Tieren, die mit $0,25 \mu\text{g/g}$ bzw. $0,5 \mu\text{g/g}$ Reserpin vorbehandelt wurden, ist eine Senkung des Bewegungsdranges, des Sauerstoffverbrauches und der Körpertemperatur unter die Norm beobachtet worden. Alle durch Morphin hervorgerufenen Änderungen bezüglich dieser Funktionen werden durch das Reserpin weitgehend oder vollständig unterdrückt. In gleicher Weise wird die motilitäts- und atmungssteigernde Wirkung exzitierender Ätherkonzentrationen (3 Vol.%) durch die angewendeten Mengen an Reserpin weitgehend oder vollständig aufgehoben.

Den geringsten antagonistischen Effekt übt das Reserpin gegenüber dem zentralerregenden Pervitin aus. Erst 1 $\mu\text{g/g}$ Reserpin vermögen die durch 2 $\mu\text{g/g}$ Pervitin hervorgerufenen Änderungen der Motilität, der Sauerstoffaufnahme und der Körpertemperatur deutlich zu beeinflussen.

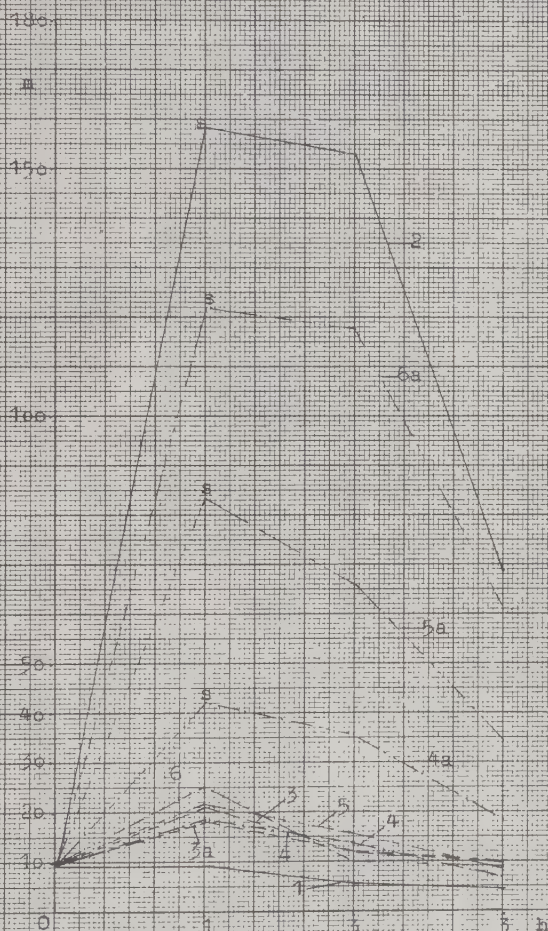


Abb. 1x Morilität.

- 1 = Leerwerte
- 2 = 15 µg/g Morphine
- 3 = 5 µg/g N-Allylnormorphin
- 3a = 5 µg/g N-Allylnormorphin + 15 µg/g Morphine
- 4 = 1 µg/g N-Allylnormorphin
- 4a = 1 µg/g N-Allylnormorphin + 15 µg/g Morphine
- 5 = 0.5 µg/g N-Allylnormorphin
- 5a = 0.5 µg/g N-Allylnormorphin + 15 µg/g Morphine
- 6 = 0.1 µg/g N-Allylnormorphin
- 6a = 0.1 µg/g N-Allylnormorphin + 15 µg/g Morphine

a = signifikante Abweichung vom Wert.

h.s.v.
h.s.
Q2

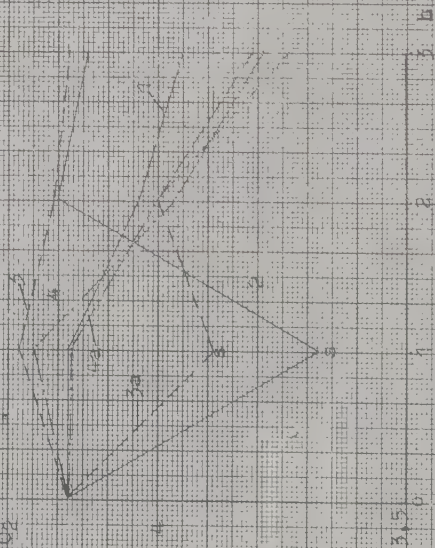


Abb. 2: Drogenstoffverbrauch - (Teil 1 a)

- 1 = Isomerte
2 = 15 kg/g Morphin
3 = 5 kg/g N-allylmorphin
3a = 5 kg/g N-allylmorphin + 15 kg/g Mo.
4 = 1 kg/g N-allylmorphin
4a = 1 kg/g N-allylmorphin + 15 kg/g Mo.

s = signifikante Abweichung von Isomert.

h.s.v.
h.s.
Q2

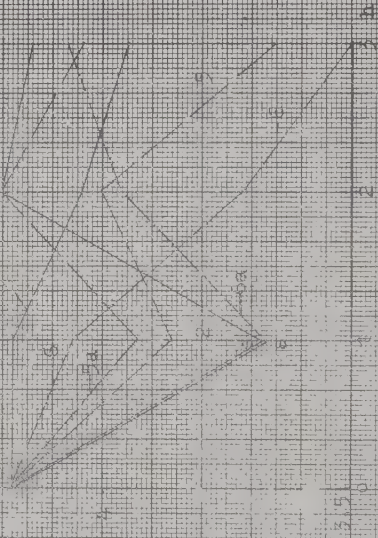


Abb. 2: Drogenstoffverbrauch (Teil b)

- 1 = Isomerte
2 = 15 kg/g Morphin
5 = 0,5 kg/g N-allylmorphin
5a = 0,5 kg/g N-allylmorphin + 15 kg/g Mo.
6 = 0,1 kg/g N-allylmorphin
6a = 0,1 kg/g N-allylmorphin + 15 kg/g Mo.

s = signifikante Abweichung von Isomert.

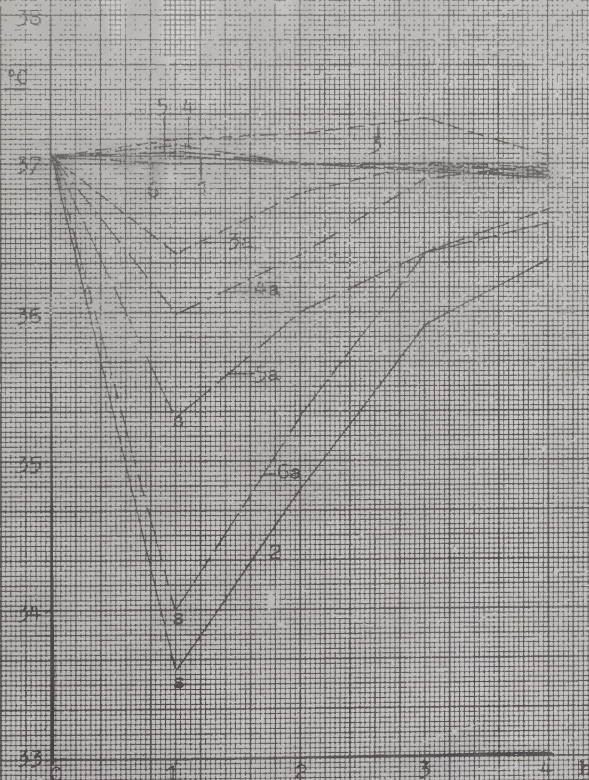


Abb. 3: Körpertemperatur.

- 1 = Leertwerte
- 2 = 15 µg/g Morphin
- 3 = 5 µg/g N-Allylnormorphin
- 5a = 5 µg/g N-Allylnormorphin + 15 µg/g Morphin
- 4 = 1 µg/g N-Allylnormorphin
- 4a = 1 µg/g N-Allylnormorphin + 15 µg/g Morphin
- 5 = 0.5 µg/g N-Allylnormorphin
- 5a = 0.5 µg/g N-Allylnormorphin + 15 µg/g Morphin
- 6 = 0.1 µg/g N-Allylnormorphin
- 6a = 0.1 µg/g N-Allylnormorphin + 15 µg/g Morphin

s = signifikante Abweichung vom Leertwert.

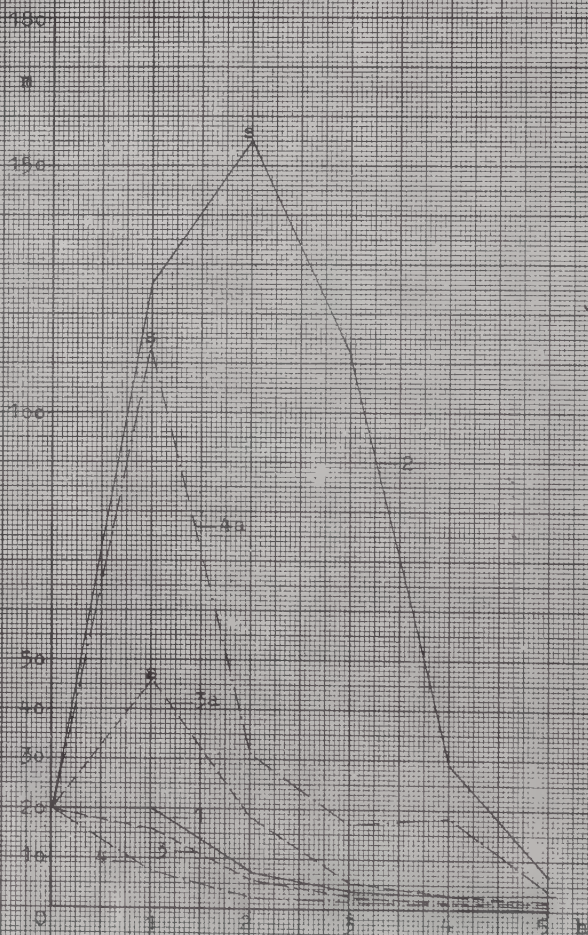


Abb. 4: Motilität.-

1 = Leerwerte

2 = 15 µg/g Morphin

3 = 0.5 µg/g Reserpin

3a = 0.5 µg/g Reserpin + 15 µg/g Morphin

4 = 0.25 µg/g Reserpin

4a = 0.25 µg/g Reserpin + 15 µg/g Morphin

s = signifikante Abweichung vom Leerwert.

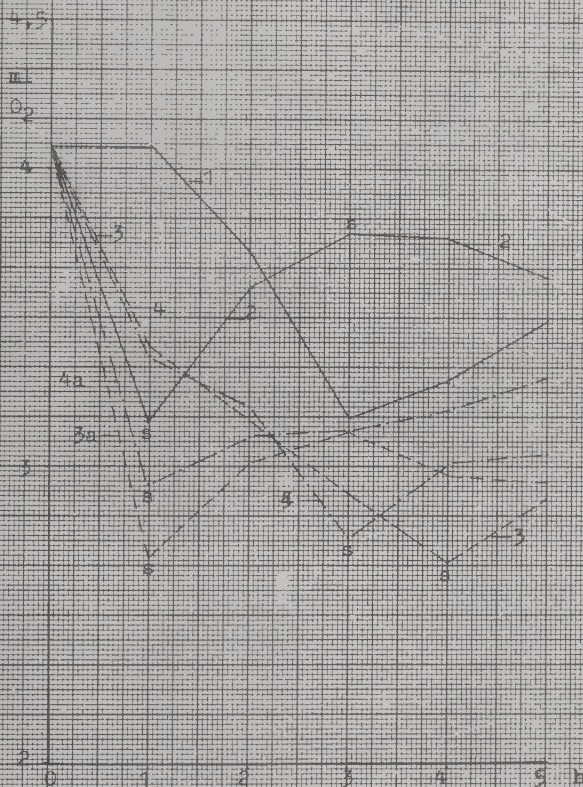


Abb. 5: Sauerstoffverbrauch. -

- 1 = Leerwerte
- 2 = 15 µg/g Morphin
- 3 = 0.5 µg/g Reserpin
- 3a = 0.5 µg/g Reserpin + 15 µg/g Morphin
- 4 = 0.25 µg/g Reserpin
- 4a = 0.25 µg/g Reserpin + 15 µg/g Morphin

s = signifikante Abweichung vom Leerwert.

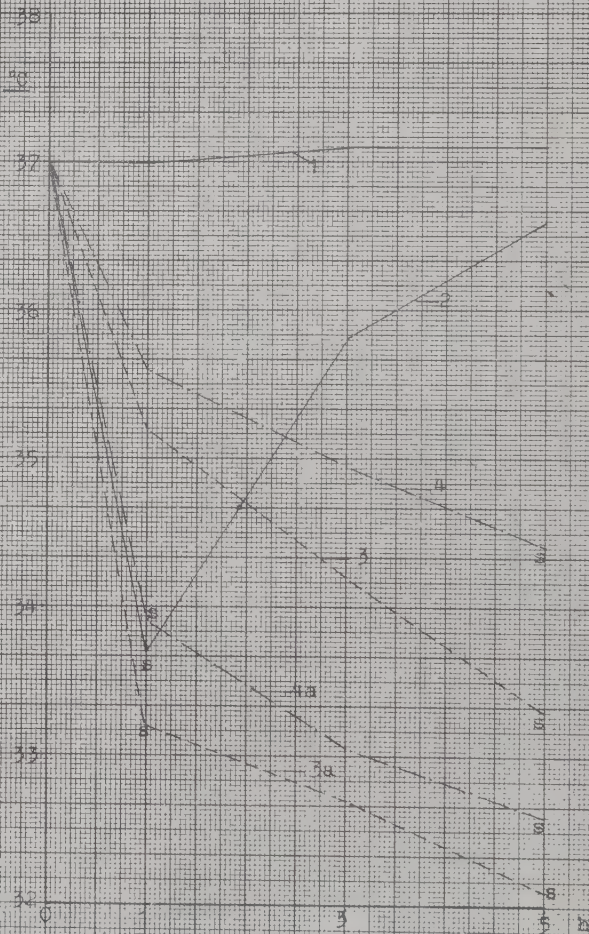


Abb. 6: Körpertemperatur. -

1 = Leerwerte

2 = 15 µg/g Morphin

3 = 0.5 µg/g Reserpin

5a = 0.5 µg/g Reserpin + 15 µg/g Morphin

4 = 0.25 µg/g Reserpin

6a = 0.25 µg/g Reserpin + 15 µg/g Morphin

* = signifikante Abweichung vom Leervert.

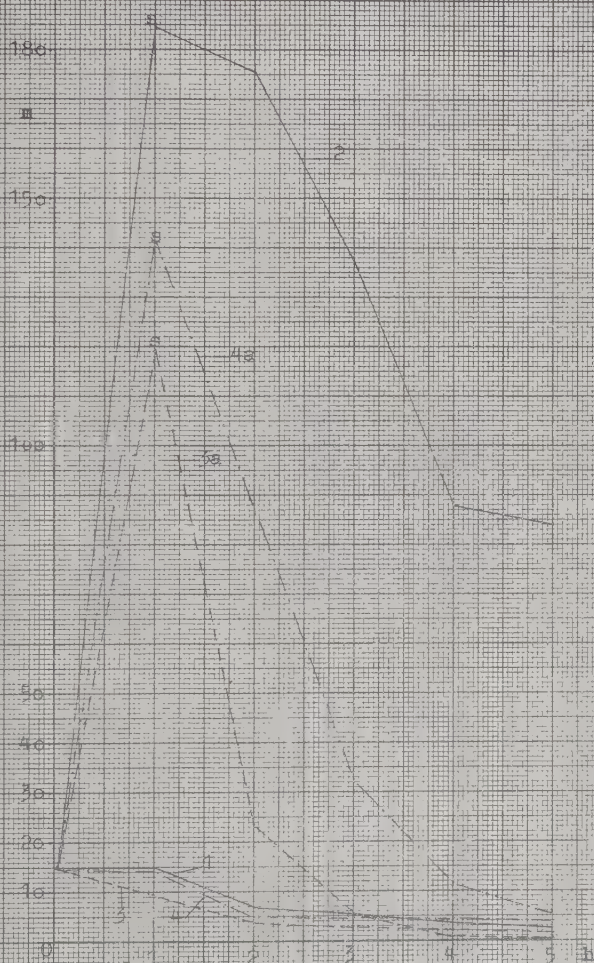


Abb. 7: Motilität.

1 = Leerwerte

2 = Aether (3 Vol. 4)

3 = 0.5 µg/g Reserpin

3a = 0.5 µg/g Reserpin + Aether

4 = 0.25 µg/g Reserpin

4a = 0.25 µg/g Reserpin + Aether

s = signifikante Abweichung vom Mittelwert (Leerwert).

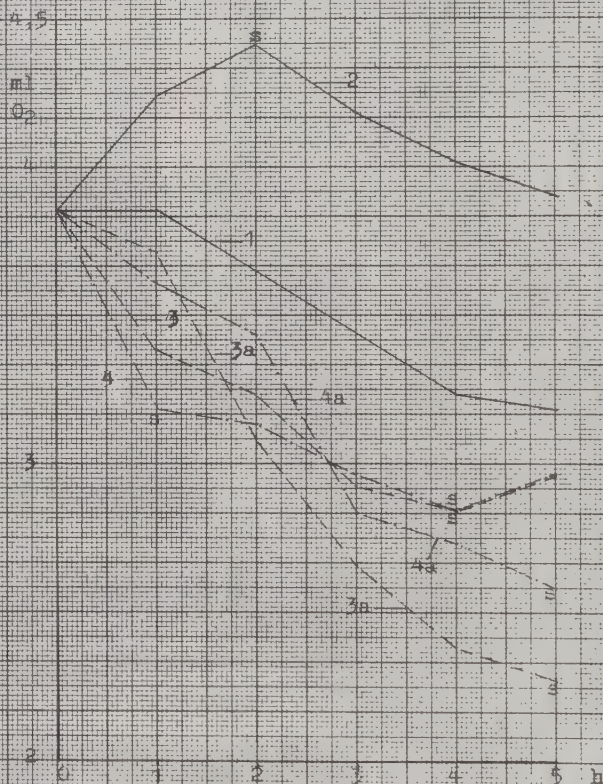


Abb. 8. Sauerstoffverbrauch.

- 1 = Leerwerte
- 2 = Aether (3 Vol.%)
- 3 = 0,5 µg/g Reserpin
- 3a = 0,5 µg/g Reserpin + Aether
- 4 = 0,25 µg/g Reserpin
- 4a = 0,25 µg/g Reserpin + Aether

s = signifikante Abweichung vom Leerwert.

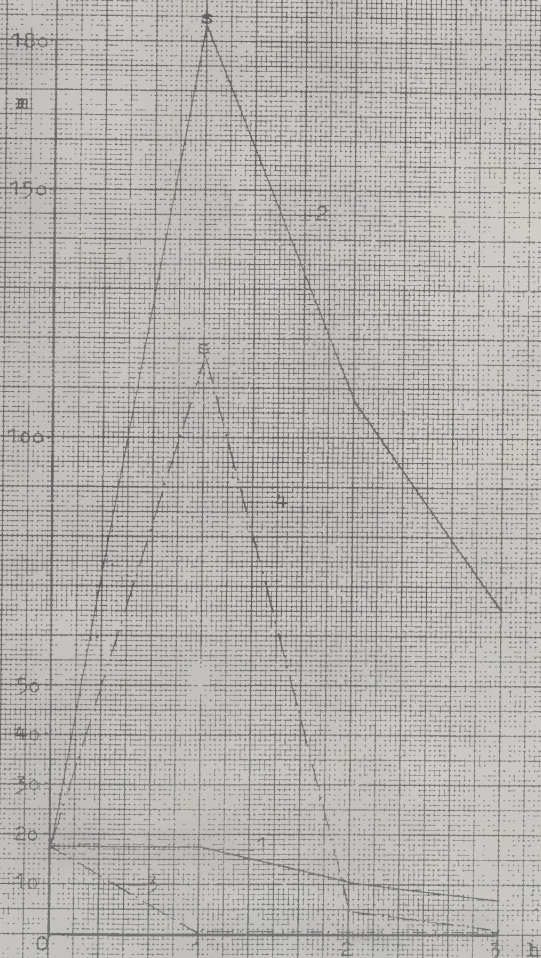


Abb. 3: Fertilität.

1 = Leertwerte

2 = 2 µg/g Reserpin

3 = 1 µg/g Reserpin

4 = 1 µg/g Reserpin + 2 µg/g Pervitin.

(das Reserpin wurde 6 Stunden vorher gegeben)

* = signifikante Abweichung vom Leertwert

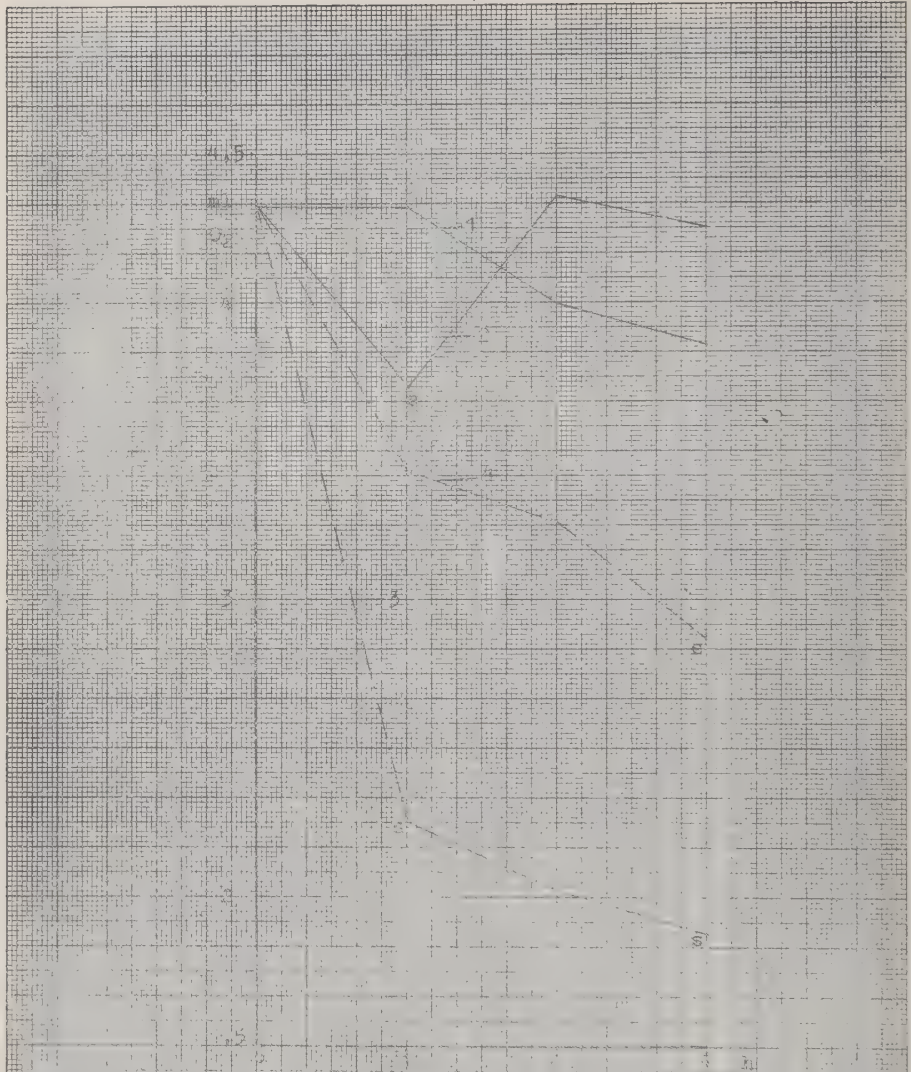


Abb. 141: Blutdruckverlauf.

1 = Leerwert

2 = 2 µg/kg Pervitin

3 = 1 µg/kg Reserpin

4 = 1 µg/kg Reserpin + 2 µg/kg Pervitin

(Reserpin wurde 6 Stunden vorher gegeben)

s = signifikante Abweichung vom Leerwert.

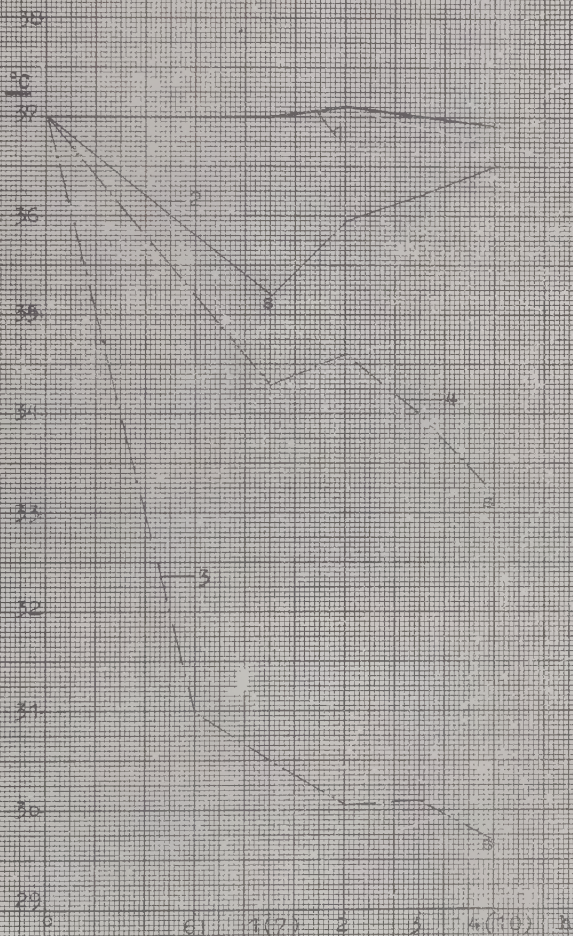


Abb. 11: Körpertemperatur -

1- Leerwerte

2- 2 µg/kg Pervitin

3- 1 µg/kg Reserpin

4- 1 µg/kg Reserpin + 2 µg/kg Pervitin

(das Reserpin wurde 6 Stunden vorher gegeben)

* = signifikante Abweichung vom Leerwert.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- BEIN, H.J.: The Pharmacology of Rauwolfia, in Pharmacol.Rev.
Vol. 8, 435-483 (1956)
- BEIN, H.J.: Zur Pharmakologie des Reserpins, eines neuen
Alkaloids aus Rauwolfia serpentina Benth.
in Experientia 9, 107 - 110 (1953)
- BEIN, H.J., F. GROSS, J. TRIPOD und R. MEIER: Experimentelle
Untersuchungen über "Serapil" (Reserpin)
in Schweiz.med.Wschr. 83, 1007-1012 (1953)
- CAVIEZEL, R., und A. BAILLOD: Zur Differenzierung psychotro-
per Substanzen an Hand der Motilität der Maus.
in Pharm.Acta Helv. 33, 469-484 (1958)
- GARATTINI, S., und L. VALZELLI: Researches on the mechanism
of Reserpine sedative action.
in Science 128, 1278-1279 (1958)
- HEIM, F.; F. LEUSCHNER, C.-J. ESTLER und W. FRIEDRICH:
Beziehungen zwischen Funktion und Stoffwechsel
des Zentralnervensystems nach Verabreichung von
Reserpin. in Arzneim.-Forsch. 8, 216-219 (1958)
- HEIM, F., F. LEUSCHNER und C.-J. ESTLER: Beziehungen zwischen
Funktion und Stoffwechsel des Zentralnervensystems
nach Pervitin. in Experientia 13, 11 (1957)
- KNOLL, J., und KNOLL, B.: Methode zur Untersuchung der
spezifisch depressiven Wirkung von "Tranquilizern"
auf das Zentralnervensystem. in Arzneim.Forsch.
8, 330-333 (1958)
- KOVACH, A.J.B., M. FÖLDI, H. KLEINSORGE, M. PAPP und E.KOLTAY:
Die Wirkung einzelner kristallisierte Reinalka-
loide der Rauwolfia serpentina sowie des Rauwo-
purs auf die cerebrale Haemodynamik und den Blut-
druck im Tierversuch. in Arch.exp.Path.u.Pharmakol.
235, 301-311 (1959)
- LEUSCHNER, F., F. HEIM und I. STEINWAND: Der Einfluß von Mor-
phin, N-Allyl-3-oxymorphan und Reserpin einzeln
und in Kombination auf Funktion und Stoffwechsel
des Zentralnervensystems der weißen Maus.
in Arzneim.-Forsch. 8, 651-655 (1958)
- MARLORNY, G.: zur Wirkungsweise spezifischer Morphinantagonisten
in Arzneim.-Forsch. 5, 252-259 (1955)
- MUSCHOLL, E.: Über den Wirkungsmechanismus von Reserpin
in Klin.Wschr. 37, 217-220 (1959)
- OTT, A., : Die Beeinflussung der Äther-, Morphin- und Pervi-
tin-Erregung der weißen Maus durch Megaphen, Re-
serpin und N-Allylnormorphan. Diss.Erlangen 1957
- WOODS, L.A.: The Pharmacology of N-Allylnormorphine.
in Pharmacol. Rev., Vol. 8, 157-198 (1956)

Herrn Prof. Dr. Fritz Heim möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas und die jederzeit bereitwillige und wohlwollende Unterstützung dieser Arbeit meinen herzlichen Dank aussprechen.

L e b e n s l a u f

Am 12. Juni 1931 wurde ich, Adolf Täuber, als Sohn des städtischen Angestellten Johann Täuber und seiner Ehefrau Anna, geb. Strunz in Selb / Oberfranken geboren.

Von 1937 bis 1941 besuchte ich die Volksschule und von 1941 bis 1949 die Oberrealschule meiner Heimatstadt; Im Juli 1949 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Nachdem ich zwei Jahre zur Finanzierung meines Studiums tätig gewesen war, studierte ich zunächst Philosophie (Geschichte, Germanistik, Anglistik) an der philosophisch-theologischen Hochschule in Regensburg (von 1951 bis 1952) und an den Universitäten München (von 1952 bis 1954) und Erlangen (seit 1954). Dieses Studium der Philosophie beendete ich 1957 nach bestandener philosophischer Vorwegprüfung und nachdem ich alle für eine eventuelle Promotion geforderten Referate geliefert und verlangten Seminarscheine erworben habe. Im Wintersemester 1954/55 begann ich dann mit dem Studium der Medizin; am 8. Juli 1960 bestand ich die ärztliche Prüfung.

